HÄMODYNAMISCHE UND BLUTGASANALYTISCHE VERÄNDERUNGEN VON LORMETAZEPAM BEI PATIENTEN MIT KORONARER HERZKRANKHEIT

MANFRED GEORG ARNOLD

~~1984~~

Diss. München 1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554004_0095

Aus dem Institut für Anaesthesiologie

der Universität München

Direktor: Prof. Dr. K. Peter

Hämodynamische und blutgasanalytische Veränderungen von Lormetazepam bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin an

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Manfred Georg Arnold

aus

München

1984

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. K. van Ackern
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. K. Peter
Dekan:	Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	17.01.1989

ZUR PERSON

Manfred Georg A r n o l d , geb. in München am 10. September 1950

1957 - 1961	Volksschule Gräfelfing-Lochham
1961 - 1969	Waldorfschule München
1971	Reifeprüfung am Oskar-von-Miller Gymnasium, München
1974 - 1980	Studium der Humanmedizin in München
4.11.1980	Abschluß mit der Ärztlichen Prüfung
15.12.190	Erteilung der Approbation

DANKSAGUNG

Für die Überlassung des Themas danke ich meinem verehrten Doktorvater, Herrn Prof. Dr. K. van Ackern, der mir viele wertvolle Anregungen gegeben hat.

Herrn Dr. Peter Schmucker schulde ich großen Dank für seine sachkundige Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit und der Diskussion der Ergebnisse. Er stand mir stets gerne mit seiner klinischen Erfahrung zur Verfügung.

Herrn Prof. Dr. K. Peter sei besonders für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik gedankt. Er übernahm freundlicherweise die Mitberichterstattung.

Auch allen Anästhesieschwesten und -pflegern, die durch ihre Mithilfe diese Untersuchung möglich gemacht haben, möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.

Nicht zuletzt sei Frl. Schaab gedankt, die durch Ihre Schreibarbeit eine schnelle Drucklegung ermöglichte.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
1.1.	Probleme der Narkoseeinleitung beim Patienten mit koronarer Herzkrankheit	1
1.2.	Barbiturate	2
1.3.	Neuroleptika	2
1.4.	Ketamine	3
1.5.	Etomidate	4
1.6.	Benzodiazepinderivate	4
1.6.1.	Wirkungsweise	4
1.6.2.	Diazepam, Flunitrazepam, Lormetazepam - ein Vergleich	6
2.	PROBLEMATIK EINER MESSUNG DER HERZ-KREISLAUFWIRKSAMKEIT VON PHARMAKA	9
2.1.	Frage nach den zu fordernden Meßgrößen in Abhängigkeit der besonderen Problemstellung der vorliegenden Arbeit	9
2.2.	Kurzer pathophysiologischer Abriß der koronaren Herzkrankheit	10
2.2.1.	Der Energiebedarf des Herzmuskels und seine Determinanten	13
2.3.	Zu fordernde Meßdaten	14
2.4.	Zu fordernde Eigenschaften des Pharmakons	14
3.	PATIENTEN UND METHODIK	15
4.	MESSUNGEN	17

		Seite
5.	ERGEBNISSE	18
5.1.1.	Herzfrequenz (HR)	19
5.1.2.	Rechter Vorhofdruck (RAP)	20
5.1.3.	Mittlerer arterieller Druck (MAP)	21
5.1.4.	Totaler peripherer Widerstand (SVR)	22
5.1.5.	Pulmonal-kapillärer Verschlußdruck (PCWP)	23
5.1.6.	Herzindex (CI)	24
5.1.7.	Pulmonal-arterieller Mitteldruck (PAP)	25
5.1.8.	Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR)	26
5.1.9.	Schlagvolumenindex (SVI)	27
5.1.10.	Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PO_2)	28
5.1.11.	Arteriell-gemischt-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AVDO_2$)	29
5.1.12.	Arterieller Kohlendioxydpartialdruck (PCO_2)	30
5.2.	Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse	30
6.	DISKUSSION	33
7.	ZUSAMMENFASSUNG - SUMMARY	38
8.	LITERATURVERZEICHNIS	40

1. EINLEITUNG

Mit der Einführung von Benzodiazepine in die Therapie in den frühen 60iger Jahren (31), wurde eine Stoffgruppe bekannt, die heute einen breiten Raum in der medizinischen Therapie einnimmt. Wegen ihrer anxiolytischen, sedativen, hypnotischen, antikonvulsiven und muskelrelaxierenden Wirkungen gehört sie inzwischen zum festen Bestand der therapeutisch eingesetzten Psychopharmaka (23).

Ihre zum Teil stark hypnotische Wirkung (Flunitrazepam) sichert ihnen auch in der Anästhesie nicht nur zu prä- und postoperativen Anxiolyse und Sedierung einen Platz (5).

1.1.

Die routinemäßige Einleitung einer Narkose mit den gebräuchlichen Injektionsnarkotika kann wegen der negativen Wirkungen auf das vorgeschädigte kardiovaskuläre System (43) Probleme beim herzchirurgischen Patienten mit sich bringen. Die Einleitung mit Inhalationsnarkotika wäre vielleicht ein schonendes Verfahren, wird aber besonders beim Erwachsenen wegen der längeren Einleitungsphase und der damit häufig verbundenen Exzitation, sowie wegen der häufig ablehnenden Haltung durch den Patienten, kaum angewandt (53).

Neben Opiaten und deren Derivaten werden heute in erster Linie Barbiturate, Neuroleptika, Ketamine, Etomidate und Benzodiazepine als intravenöse Einleitungsnarkotika angewendet (63). Bei der Anwen-

dung dieser Substanzen beim Patienten mit koronarer Herzkrankheit können jedoch besondere Probleme entstehen:

1.2. Barbiturate wirken auf die Gefäßmuskulatur tonisierend, auf das Herz negativ inotrop (63,22). Bei Patienten mit Hypertonie, Hypovolämie, Herzinsuffizienz oder einer Vorbehandlung mit vasodilatierenden Medikamenten bzw. Antihypertensiva, kann es jedoch zu einem Blutdruckabfall mit konsekutiver Tachykardie kommen (22). Durch ihre vagolytische Wirkung provozieren die Barbiturate in der Regel eine Tachykardie (51). Die Tachykardie läßt eine Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauches erwarten, ein Blutdruckabfall vermindert den koronaren Perfusionsdruck (siehe Kapitel: Problematik der Messung der Kreislaufwirksamkeit von Pharmaka).

Die daraus resultierende, recht erhebliche Belastung der energetischen Versorgung des Herzmuskels lassen die Barbiturate als Einleitungsnarkotika bei koronaren Herzpatienten wenig geeignet erscheinen. Ein Vergleich mit den Benzodiazepinen zeigt, daß die therapeutische Breite der Barbiturate wesentlich geringer ist (24) und sie mit Lachgas eine infraadditive hypnotische Wirkung haben; Benzodiazepine eine supraadditive (58).

1.3. Neuroleptika, hier vor allem das bei der Neuroleptanalgesie verwendete Dehydrobenzperidol (DHB), zeigen häufig eine Reihe höchst unerwünschter Nebenwirkungen. Ein möglicher Blutdruckabfall bei be-

stehender Hypovolämie, hypertensiver Krisen, die trotz hoher Dosierung nicht immer sicher zu vermeiden sind, neben extrapyramidalen und psychotischen Nebenwirkungen (63), machen den Einsatz der Neuroleptanalgesie problematisch. Deshalb wird heute die "klassische Neuroleptanalgesie" beim koronaren Herzpatienten kaum mehr durchgeführt. Es besteht vielmehr eine Tendenz sie durch eine Kombination von Benzodiazepin, Fentanyl und Lachgas zu ersetzen (38). Es hat sich in den letzten Jahren bestätigt, daß Neuroleptika durch Benzodiazepine gut ersetzt werden können, ohne daß vergleichbare Nebenwirkungen auftreten (5,30,34, 60).

1.4. In einer Reihe von Untersuchungen wurden zur kreislaufdynamischen Wirkung des Ketamins recht unterschiedliche Aussagen gemacht. Ein Anstieg des Blutdrucks, des Herzzeitvolumens und der Herzfrequenz nach i.v. Gabe, wurde als positiv chronotrope und inotrope Wirkung des Ketamins am Herzmuskel beschrieben. Diese positiv-inotrope Wirkung ließ Ketamin zunächst gerade für Risikopatienten geeignet erscheinen (36,37). Demgegenüber stehen Mitteilungen (62), die einen Abfall des systolischen Ventrikeldruckes, des Blutdruckes, des peripheren Widerstandes und der Herzfrequenz betonen. Am isolierten Herz-Lungen-Präparat des Hundes konnte nachgewiesen werden (2), daß Ketamin eine negativ-inotrope Wirkung auf den Herzmuskel hat, die jedoch am innervierten Herzen durch die parasympathikolytische Wirkung von Ketamin verdeckt wird. Damit zeigte sich auch, daß hämodynamische Meßgrößen, wie Herzfrequenz, Blutdruck, Herzzeit-

volumen und peripherer Widerstand allein keine sicheren Rückschlüsse auf Inotropieänderungen des Myokards durch Pharmaka zulassen. Die blutdrucksteigernde Wirkung von Ketamin, bedingt durch eine kokainartige Wirkung an der Membran (14,40) läßt seinen Einsatz beim Patienten mit vorgeschädigtem Herzen zusätzlich fragwürdig erscheinen.

1.5. Bei Etomidate wurde die geringste Beeinflussung des Herzkreislaufsystems, auch über verschiedene Dosisbereiche,gefunden. Es wirkt stark hypnotisch und wird daher zur kombinierten Einleitung mit Analgetika beim Patienten mit koronarer Herzkrankheit empfohlen (54). Jedoch wurde in einer Studie an 15 herzchirurgischen Patienten eine Beschleunigung der Herzfrequenz um 42 % und ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um 34 % während der Intubationszeit gefunden (66). Dieser Befund wird in einer Reihe von Untersuchungen bestätigt (6,16,17,32,35). Der deutliche Blutdruckanstieg erklärt sich aus dem Fehlen einer analgetischen Komponente bei Etomidate. Er bleibt bei einer kombinierten Einleitung mit einem Analgetikum (z.B. Fentanyl) weitgehend aus (27).

Insgesamt ist die Einleitungsphase bei koronarchirurgischen Patienten bisher noch nicht optimal gelöst.

1.6. Eine Lösungsmöglichkeit könnten die Benzodiazepinderivate bieten.

1.6.1. Ihre Wirkungsweise unterscheidet sich zum Teil erheblich von den vorhergenannten Substanzen. Während

Barbiturate die gesamten Strukturen des ZNS mit ihren Aktivitäten hemmen, Neuroleptika auf Strukturen der Formatio reticularis und projizierende Bahnen vom Thalamus wirken, zeigt die Stoffgruppe der Benzodiazepine eine nahezu spezifische Wirkung auf die Strukturen im Bereich des limbischen Systems (31). In neueren Untersuchungen wird eine Verstärkung synaptischer Hemmechanismen auf verschiedenen Ebenen des zentralen Nervensystems, bei denen die Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) als inhibitorischer Transmitter nachgewiesen ist oder vermutet wird, hervorgehoben (3,10,12,44,45,46, 59)."Die Tatsache, daß Benzodiazepine physiologische Hemmechanismen verstärken, Barbiturate aber exzitatorische Mechanismen hemmen, hat z.B. für das Fachgebiet Anästhesie,speziell unter dem Aspekt der Narkoseeinleitung,große Bedeutung. Während Barbiturate dosisabhängig zu einer Hemmung exzitatorischer Funktionen bis hin zum Tod führen können, verstärken Benzodiazepine physiologische Hemmmechanismen bis zu einem Punkt, wo diese nicht weiter verstärkt werden können. Sie bieten damit ein sogenanntes Ceiling-Phänomen, d.h. mit steigender Dosierung ist die Wirkung dieser Medikamente nicht wesentlich zu verstärken, aber die Dauer der Wirkung wird entsprechend verlängert. In diesem Verhalten ist die große therapeutische Breite dieser Stoffgruppe zu sehen" (W. Kapp, 1981, Lit.: 31). Das heißt aber auch, daß bestimmte Narkosestadien nicht mit Benzodiazepinen erreicht werden können oder, daß es bei dem Versuch zu einer Überdosierung des Präparates kommt.

1.6.2. Wegen ihrer großen therapeutischen Breite und günstigen Wirkung finden stark hypnotisch wirkende Benzodiazepine als unterstützende Einleitungsnarkotika mit Etomidate oder Ketamine sowie als Begleitmedikation zur Regionalanästhesie und Lokalanästhesie Verwendung. Bei herzchirurgischen Patienten hat sich der Einsatz von Benzodiazepinen in der prä- und postoperativen Überwachungsphase bewährt. Derzeit finden hierbei vor allem Diazepam und Flunitrazepam Verwendung. Die vergleichsweise lange Eliminationshalbwertszeit (EHWZ) dieser Substanzen ist bei langdauernden operativen Eingriffen problemlos. Sie wird für Diazepam und Flunitrazepam bei verschiedenen Autoren recht unterschiedlich angegeben. Für Flunitrazepam dürfte sie 10 - 20 Stunden betragen; die EHWZ für Diazepam wird mit 20 - 90 Stunden angegeben (26). Die Einsetzbarkeit für kurzdauernde Eingriffe kann demnach dadurch limitiert werden.

In diesem Zusammenhang ist eine neue Substanz aus der Klasse der Benzodiazepinderivate, das Lormetazepam*, von besonderem Interesse. Ein Vergleich einiger Eigenschaften von Diazepam, Flunitrazepam und Lormetazepam, besonders im Hinblick auf das Herz-Kreislauf-System sowie die Atmung soll im Folgenden versucht werden:

Wie gezeigt werden konnte, beeinflussen sowohl Diazepam (64), als auch Flunitrazepam (7,28,64) in therapeutischer Dosierung, kombiniert mit Fentanyl, die hämodynamischen Größen nur so gering, daß mit keiner Verschlechterung der hämodynamischen Situa-

* Noctamid^{R}, Firma Schering AG, 1000 Berlin

tion beim koronar vorgeschädigten Patienten gerechnet werden muß. Für Flunitrazepam wurde eine Senkung des Pre- und Afterloads gefunden (64). Dies darf als ein günstiger Effekt bei eingeschränkter Ventrikelfunktion und hohen enddiastolischen Füllungsdrucken gelten. Auch Diazepam wird auf Grund seiner geringfügigen Veränderungen des Herzkreislaufgeschehens zur Einleitung einer Narkose bei koronar vorgeschädigten Patienten empfohlen (1,8,39,47).

Bei Flunitrazepam wird trotz seiner weiten therapeutischen Breite ausdrücklich auf eine vorsichtige Dosierung bei Risikopatienten hingewiesen. Bei relativer Überdosierung wurde eine Abnahme des Schlagvolumens, der Kontraktilität und des Perfusionsdruckes, sowie Tachykardie mit Verschlechterung des Wirkungsgrades der Herzarbeit gefunden (7). Auch bei den sehr unterschiedlichen Dosen von 0,007 mg/kg, 0,014 mg/kg, 0,03 mg/kg konnte regelmäßig beobachtet werden, daß der arterielle Mitteldruck sinkt. Der Abfall überschreitet nicht 10 - 15 % (33). Dieser Effekt fehlte bei den gleichen Dosen Lormetazepam.

"Als Spätfolgen (4,5 - 24 Stunden post applicationem) fanden sich signifikant erhöhte Nebenwirkungsraten nach 2 mg Flunitrazepam gegenüber 2 mg Lormetazepam für Konzentrations- und Gedächtnisstörungen und Ataxie, sowie nach 1 mg Flunitrazepam signifikant vermehrte Einschlafstörungen in der darauffolgenden Nacht" (H. Ott, 1980, Lit.: 42).

Einen für den nicht beatmeten Patienten besonders wichtigen Unterschied zwischen Flunitrazepam und

Lormetazepam betrifft ihre Wirkung auf die Atmung. Bei der Prüfung der beiden Substanzen in einer Dosis von 0,007 mg/kg, 0,014 mg/kg und 0,03 mg/kg ergaben sich deutliche Unterschiede im Verlauf der arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxydpartialdrucke. Sowohl in der niedrigen wie auch in der hohen Dosierung von Flunitrazepam fiel der PAO_2 in der 3. bzw. 5. Minute stark ab. Der $PACO_2$ stieg entsprechend an. Die atemdepressive Wirkung bei i.v. Gabe von Flunitrazepam scheint also bei der untersuchten Dosierung dosisunabhängig. Bei dem gleichen Dosierungsschema mit Lormetazepam treten zwar gleichartige Veränderungen auf, überschreiten jedoch nie die Normbreite (4.15,61).

Ähnliche Ergebnisse wurden auch beim Vergleich der Einleitungskombinationen Etomidate-Diazepam mit Etomidate-Lormetazepam gefunden: Die Depression des Atemzentrums war bei der Kombination Lormetazepam-Etomidate geringer (18,19).

Motorische Enthemmungsphänomene durch Etomidate wurden mit Lormetazepam vollständig unterdrückt und Venenreizungen, die bei Diazepam häufig sind, nicht beobachtet (19).

Der hypnotische Dosisbereich für die Applikation von Lormetazepam liegt bei 0,03 - 0,057 mg/kg (20). Bei einem Vergleich von 0,03 mg/kg Flunitrazepam und der gleichen Dosis Lormetazepam waren die hypnotischen Effekte von Flunitrazepam im Vigilosomnogramm deutlich stärker; die Wirkung trat schneller ein und dauerte länger (33).

Die dargelegten Wirkungsunterschiede machen Lormetazepam für den Einsatz beim koronar-chirurgischen Patienten wertvoll; die im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen relativ kurze Halbwertszeit läßt einen Einsatz bei kurzen diagnostischen oder therapeutischen Eingriffen gerechtfertigt erscheinen. Deshalb erscheint die Überprüfung der hämodynamischen und atemspezifischen Wirkungen, gerade im Hinblick auf den koronarchirurgischen Risikopatienten, wegen der zu erwartenden weitreichenden Einsatzmöglichkeiten des Präparates, als gerechtfertigt.

2. PROBLEMATIK EINER MESSUNG DER HERZ-KREISLAUFWIRKSAMKEIT VON PHARMAKA

2.1. Um detaillierte Aussagen über die Kreislaufwirksamkeit eines Pharmakon zu machen, müssen wir zu den seit langem in der klinischen Praxis routinemäßig angewandten Meßmethoden wie Herzfrequenz, EKG, blutige bzw. fortlaufende Blutdruckmessung, zentralvenöse Druckmessung und Monitoring der Flüssigkeitsbilanz, der Sauerstoff- und Kohlendioxydpartialdrucke, weitere Parameter fordern. Diese sind zum größten Teil invasiv und meist nur mit größerem apparativem Aufwand zu erheben.

Für unsere Untersuchung am koronar-chirurgischen Patienten war in Abhängigkeit von der Pathologie folgendes von Bedeutung:

2.2. Die unter dem Begriff der Koronarinsuffizienz zusammengefaßten Störungen der Koronardurchblutung bestehen ganz allgemein aus einem Mißverhältnis zwischen Energiebedarf des Myokards und Energietransport über das Koronarsystem. Im wesentlichen ist das ein Mißverhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf eines Gewebes, das ununterbrochen aktiv ist, keine Sauerstoffschuld eingehen kann und eine außerordentliche Leistungsbreite aufweist (56). Als Ursachen dieses Mißverhältnisses kommen am häufigsten eine krankhafte Verengung der Koronararterien in Betracht; daneben myokardiale Faktoren (z.B. erhöhter intramyokardialer Druck oder Verkürzung der koronarwirksamen Diastole) (25), oder extrakardiale Faktoren (z.B. schwere Anämie, Schock bzw. eine eingeschränkte Sauerstoffsättigung des Hämoglobins) oder eine Kombination der verschiedenen Faktoren (50). Bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) haben wir es also am Herzen mit zwei wesentlichen Größen zu tun:

1. Energiebedarf (Sauerstoffbedarf)
2. Koronardurchblutung

Da die Koronardurchblutung durch Gefäßobliteration stark eingeschränkt ist, stellt sie (von der medikamentösen Einflußnahme sei hier abgesehen) eine relativ wenig beeinflussbare Größe dar.

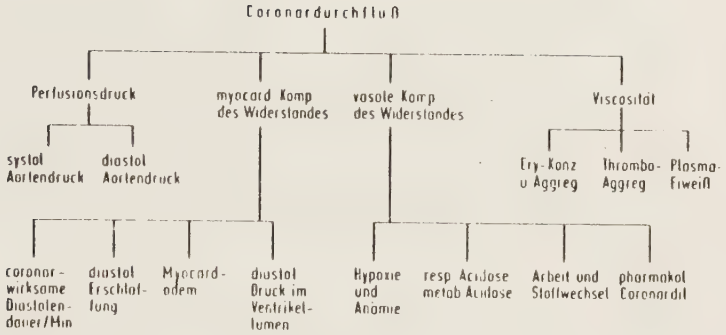

Abb. 1: Bestimmgrößen der Koronardurchblutung (aus Anaesthesiologie und Intensivmedizin, 122, P.G. Spieckermann, 1979)

Man hat daher als limitierenden Faktor die eingeschränkte Koronarreserve bezeichnet. Die Koronarreserve ist definiert als die maximal mögliche Dilatation der Koronargefäße bezogen auf die Ruhedurchblutung . Da also bei eingeschränkter Koronarreserve der Sauerstoffantransport nicht entsprechend erhöht werden kann, muß unser Augenmerk vor allem dem myokardialen Sauerstoffverbrauch gelten. Nach dem Fick'schen Prinzip ist

$$MV_{O_2} = \frac{HZV \times AVDO_2 \text{ koronär}}{100}$$

(HZV = Herzzeitvolumen, $AVDO_2$ = arterio-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz der Koronarien).

Die koronare $AVDO_2$ ist normalerweise schon so hoch, daß sie kaum noch gesteigert werden kann; bei Anämie muß sie sogar reduziert werden (21). Kommt es bei

dem labilen Gleichgewicht zu einer Ischämie eines Muskelbezirkes, so treten weitere Veränderungen, vor allem der Druckvolumenbelastung und Ventrikelkontraktion auf, die zu einer weiteren Abnahme der Koronardurchblutung führen können. In Abb. 2 ist schematisch dargestellt, welche Einflüsse bei einer Ischämie zu beachten sind:

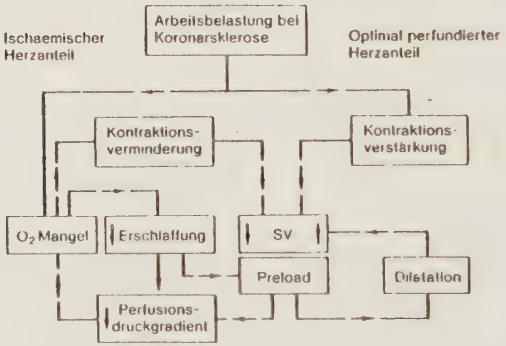

Abb. 2: Schematische Darstellung der integralen Pumpfunktion unter Arbeitsbelastung bei Koronarsklerose, wobei der Einfluß des ischämischen und des gut perfundierten Herzanteils auf das Schlagvolumen (SV) getrennt dargestellt sind (Klinische Pathophysiologie, Siegenthaler, W., 1976, Kap.: Herz; Ruitishauser, W.)

Durch den Sauerstoffmangel kommt es im Muskelabschnitt einerseits zu einer Hypokinesie und Kontraktionsverminderung, zu einer verlangsamten Erschlaffungsgeschwindigkeit (was zu einer verkürzten koronarwirk-

samen Diastole führt) und zur verminderten Compliance und dadurch zu einem verminderten koronarwirksamen diastolischen Druckgradienten mit Perfusionsabnahme der Koronarien; andererseits bewirkt die verminderte spätdiastolische Compliance einen Anstieg des enddiastolischen Druckes, welcher über eine vermehrte Vordehnung eine Vergrößerung des Schlagvolumens oder eine Erhöhung des Druckgradienten zur Folge hat (50). Somit sind in Abhängigkeit vom Ischämiebezirk, Kompensationsmöglichkeiten über die Vorbelastung und auch über die Steigerung der Herzfrequenz gegeben (21). Beim vorgeschädigten Herzen dürfen wir jedoch nicht mit weitreichenden Kompensationsmöglichkeiten rechnen. Es stellt sich daher die Frage, welche Veränderungen am Herzen mit einem erhöhten Energiebedarf des Herzmuskels einhergehen, d.h. für den Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve, wenn es zu einer Ischämie kommen kann.

2.2.1. Der Energiebedarf wird von 3 Einzelgrößen bestimmt (55):

- Frequenz:Zeitgrößen
  - Herzfrequenz
  - Systolendauer
  - Auswurfzeit
- Inotropie:Intensitätsgr.
  - max. systolischer Ventrikeldruck
  - Druckanstiegsgeschwindigkeit
  - Druckanstiegsbeschleunigung
- Wandspannung:Kapazitätsgr.
  - Ventrikelgröße
  - endsystolisches Volumen
  - (Schlagvolumen)

Jede Erhöhung der angegebenen Größen wirkt sich als Steigerung des Energiebedarfs am Herzmuskel aus.

2.3. Für unsere Aufgabenstellung, die Herz-Kreislaufwirksamkeit von Lormetazepam bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit zu überprüfen, wären daher folgende Meßdaten von besonderem Interesse:

1. Die myokardiale Durchblutung, bzw. der koronare Perfusionsdruck,
2. der Sauerstoffgehalt des arteriellen und koronarvenösen Blutes, bzw. die $AVDO_2$-koronar,
3. der myokardiale Sauerstoffverbrauch,
4. die Herzfrequenz,
5. das enddiastolische Volumen und der systolische Ventrikeldruck,
6. das Schlagvolumen, bzw. das Herzzeitvolumen.

Wegen der Schwierigkeit einen Teil der geforderten Daten direkt zu messen, haben wir uns zur Erhebung der unter "Messungen" aufgeführten Meßdaten entschlossen, die annäherungsweise auch über die Punkte 1 und 3 Aufschluß geben können (siehe Kapitel Diskussion).

2.4. Eine andere Forderung, die sich aus der Pathophysiologie der Koronarschädigung ableiten läßt, betrifft die Auswahl des Medikaments. Ein Pharmakon, das bei koronarvorgeschädigten Patienten angewandt wird, muß folgende Forderungen erfüllen:

1. Es darf die koronare Durchblutung nicht direkt nachteilig beeinflussen.

2. Es darf am Herzkreislaufgeschehen keine Veränderung bewirken, die einen schlechteren Wirkungsgrad über die Herzleistung zur Folge hat (50):
   a) Erhöhte Wandspannung durch Druck oder Volumenbelastung,
   b) Erhöhung der Kontraktilität durch adrenerge Reizung,
   c) Tachykardie.
3. Es darf die Sauerstoffversorgung nicht durch verminderte Ventilation gefährden.
4. Es muß in Bezug auf vergleichbare Pharmaka in Toxizität, Wirkungsmuster und Nebenwirkungen eine "vernünftige Alternative" sein.

3. PATIENTEN UND METHODIK

Untersucht wurden 11 Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung der Koronarien, die sich einer aorto-koronaren Bypass-Operation unterzogen (Tab. 1). Bei allen Patienten lag keine wesentliche Einschränkung der linksventrikulären Funktion vor. Die Ausgangswerte des linksventrikulären enddiastolischen Drukkes lagen unter 15 mm Hg, die Auswurffraktion betrug stets mehr als 50 % (Patientencharakteristik siehe Tab. 2).

Tab. 1:

Indikation zur operativen Therapie der koronaren Herzkrankheit (aorto-coronarer Bypass):

Bei medikamentös nicht beherrschbarer Angina pectoris und hochgradiger Stenosierung,

a) von mindestens 2 Hauptästen,

b) des Stammes der linken Koronararterie,

c) des zentralen Anteils der R. interventr. ant.

Voraussetzungen:

a) Ausreichender peripherer Abfluß,

b) ausreichendes Gefäßkaliber des zu anastomosierenden Gefäßabschnittes (größer als 1 mm),

c) noch erhaltene (Rest-) Kontraktilität im durch den Bypass versorgten Myokardareal,

d) Auswurffraktion des linken Ventrikels größer als 30 %.

Tab. 2: Patientencharakteristik

Untersuchte:	11 Männer
Alter:	53 ± 7 Jahre
Gewicht:	71 ± 5 kg
Größe:	170 ± 7 cm
Körperoberfläche:	1,86 m^2

Alle Patienten wurden bei der präoperativen Visite am Tag vor der Operation eingehend über den Zweck der Studie und über das Vorgehen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Am Operationstag wurden die Patienten 60 - 90 Minuten vor Untersuchungsbeginn mit 0,1 mg/kg KG Morphinsulfat und 1 mg/kg KG Luminal intramuskulär prämediziert.

Nach ihrem Transport in die Operationsabteilung wurde, nach Anlegen der Elektroden zur fortlaufenden EKG-Schreibung ein peripherer venöser Zugang (Abbokath 16 G) und eine Teflonkanüle in die Arteria

radialis (Abbokath 18 G) zur fortlaufenden Blutdruckmessung in Lokalanästhesie gelegt. Ein Swan-Ganz-Drei-Lumen-Thermodilutionskatheter wurde über die Vena jugularis interna vorgeschoben und unter Röntgenkontrolle in die A. pulmonalis eingeschwemmt.

Nach Einführen der Katheter wurde bei allen Patienten eine Pause von 20 Minuten zur Stabilisierung der Ausgangswerte eingelegt. Im Anschluß daran wurden die Kontrollwerte erhoben. Unmittelbar nach Messung der Kontrollwerte wurde 2 mg Lormetazepam innerhalb von 60 Sekunden in den rechten Vorhof injiziert. 1 Minute, 3, 10 und 30 Minuten später wurden erneut alle hämodynamischen Parameter gemessen.

4. MESSUNGEN

Folgende Parameter wurden gemessen und registriert. Mittlerer arterieller Druck (MAP), Herzfrequenz (HR), mittlerer Druck in der Arteria pulmonalis (PAP), pulmo-kapillärer Verschlußdruck (PCWP), Druck im rechten Vorhof (RAP), Herzzeitvolumen (HZV), arterieller und gemischt-venöser Sauerstoffpartialdruck (PO_2) sowie arterieller Kohlendioxydpartialdruck (PCO_2). Die Herzfrequenz wurde aus dem EKG ermittelt. Sämtliche Drucke wurden direkt blutig mit einer mechano-elektrischen Druckmeßbrücke (Statham P 23, DB-Element) gemessen. Das Herzzeitvolumen wurde mit einem 9510-Cardiac-Output-Computer (Edwards Lab.) nach der Thermodilutionsmethode bestimmt, wobei stets der Mittelwert aus mindestens 3 Messungen errechnet wurde. Alle Messungen wurden in Endexpirationslage vorgenommen.

Berechnet wurden folgende Größen:

Herzindex (CI) = HZV : Körperoberfläche ($l/min \cdot m^2$)

Peripherer Gesamtwiderstand (SVR) = (MAP-RAP) : HMV·80 ($dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$)

Pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR) = (PAP-PCWP) : HZV·80 ($dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$)

Arteriell gemischt venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AVDO_2$) = O_2-Gehalt arteriell - O_2-Gehalt$_{gem.ven.}$

Zu den Meßzeitpunkten wurden für alle Parameter Mittelwerte, Standardabweichungen und mittlerer Standardfehler (SEM) berechnet. Die Signifikanzberechnung erfolgte mit Hilfe des t-Testes für gepaarte Daten. Die Signifikanzschranken wurden bei 5 % ($p < 0,05$) festgesetzt. Die Ergebnisse auf dem 1 %-Niveau ($p < 0,001$) wurden in den Abbildungen und Tabellen ebenfalls vermerkt.

Die Blutgaswerte wurden mit Hilfe eines Technikon-BG 2 Blutgasanalysators ermittelt. Die Blutgasproben wurden zu den Untersuchungszeitpunkten in heparinisierten 2 ml Spritzen entnommen und auf Eis bis zur Auswertung aufbewahrt.

5. ERGEBNISSE

Der Verlauf der während der Untersuchung ermittelten Parameter ist in Tab. 2 und 3 zusammenfassend dargestellt.

5.1.1. Die Herzfrequenz (HR) liegt unter Kontrollbedingungen bei 63 Schlägen/min. Sie bleibt während der Untersuchungsperiode weitgehend unverändert. Eine Abnahme von über 5 Schlägen/min konnte lediglich bei 4 Patienten 10 Minuten nach Injektion von Lormetazepam gefunden werden. Die Veränderungen waren insgesamt nicht signifikant.

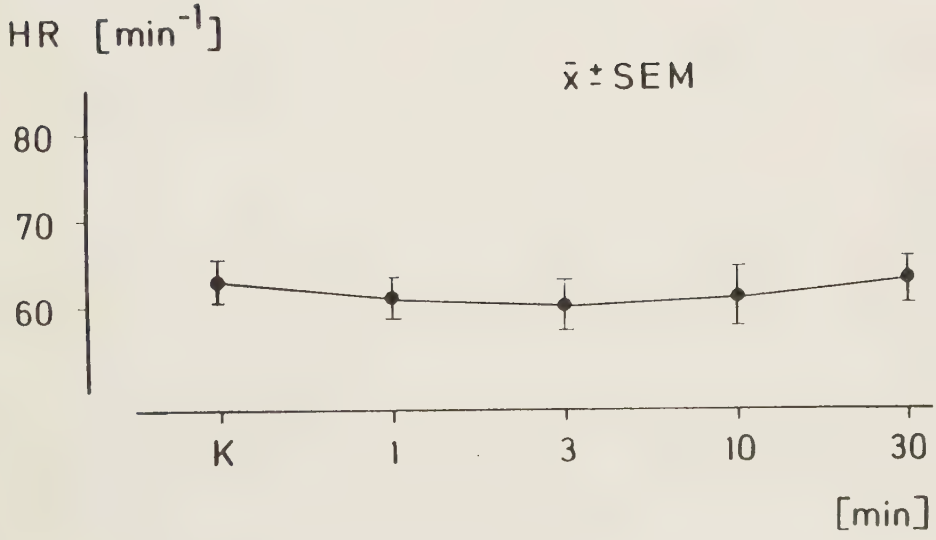

Abb. 3 Verlauf der Herzfrequenz (HR)

5.1.2. Der Druck im rechten Vorhof (RAP) nimmt bei einem Wert von 8,1 mm Hg zu Beginn der Untersuchung mäßiggradig ab. Er liegt mit einer Verminderung von 21 % bezogen auf den Ausgangswert mit 6,4 mm Hg in der 10. Minute nach Injektion deutlich unter dem Kontrollniveau ($p < 0,05$). Er hat gegen Ende der Untersuchung mit 6,8 mm Hg den Ausgangsbereich noch nicht erreicht.

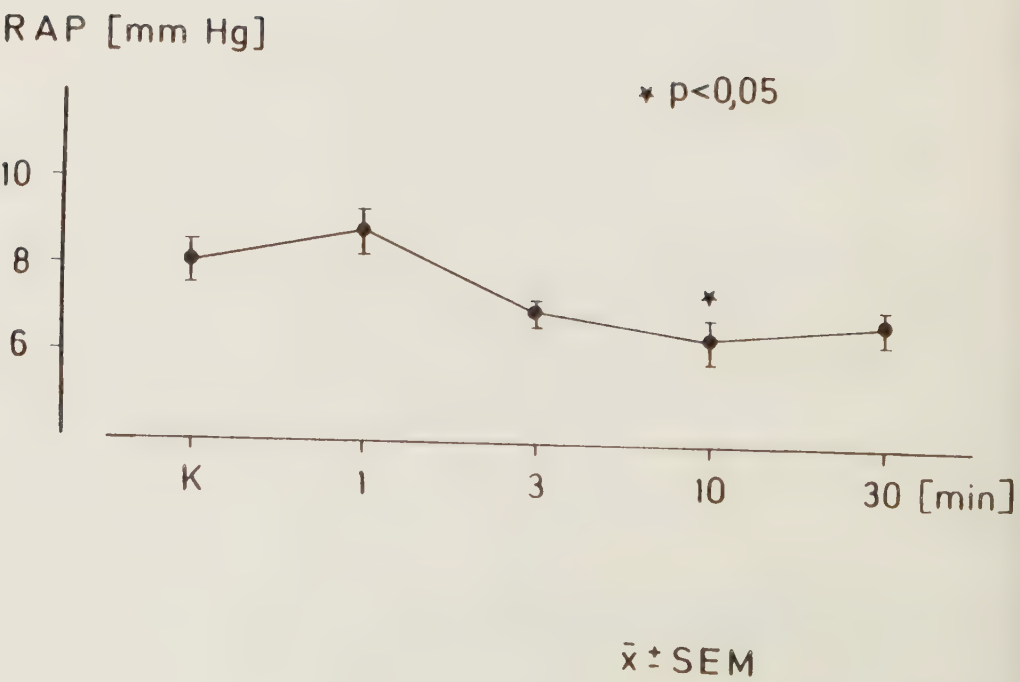

Abb. 4 Verlauf des Druckes im rechten Vorhof (RAP)

5.1.3. Der mittlere arterielle Druck (MAP) fällt bereits in der 1. Minute nach Injektion von Lormetazepam von 101,6 mm Hg auf 95,1 mm Hg signifikant ($p < 0,05$) ab. Er erreicht seinen niedrigsten Wert mit 91,7 mm Hg ($p < 0,01$) in der 10. Minute nach Injektion. Damit liegt er um 14 % unter dem Kontrollwert. In der 30. Minute nähert sich der MAP mit 99,2 mm Hg dem Ausgangsbereich.

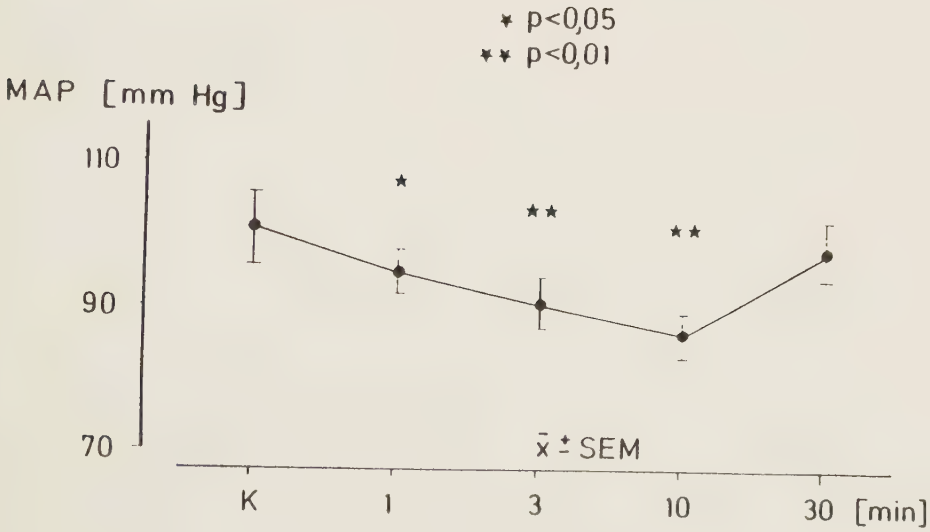

Abb. 5 Verlauf des mittleren arteriellen Druckes (MAP)

5.1.4. Der Abfall des arteriellen Druckes ist zurückzuführen auf eine Verminderung des totalen peripheren Widerstandes (SVR), der sich während der gesamten Untersuchungsperiode ebenso verhält wie der mittlere arterielle Druck. In der 10. Minute nach Injektion erreicht der SVR seinen niedrigsten Wert von 1550 dyn·sec·cm^{-5} ($p < 0,01$). Das ist eine Verminderung um 18 % unter dem Kontrollwert.

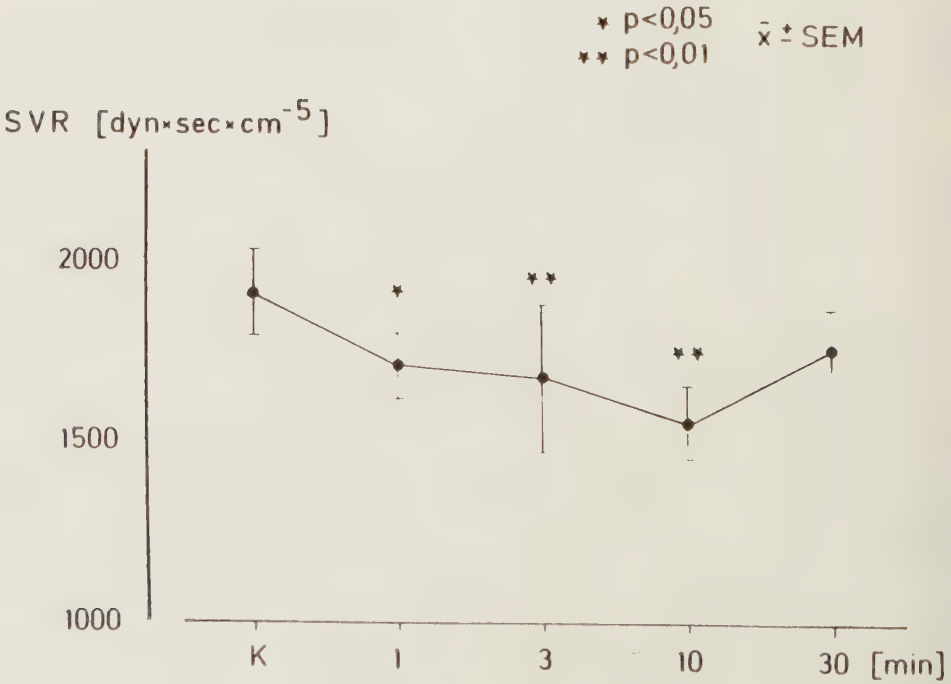

Abb. 6 Verlauf des totalen peripheren Widerstandes (SVR)

5.1.5. Der pulmonal-kapilläre Verschlußdruck (PCWP) sinkt nach Lormetazepam-Injektion von 10,9 mm Hg mäßig ab. Er ist mit 9,3 mm Hg in der 10. Minute nach Injektion signifikant ($p < 0,05$) um 14 % des Ausgangswertes erniedrigt. Nach 30 Minuten gleicht der Wert mit 10,3 dem Wert, der 1 Minute nach Injektion gemessen wurde.

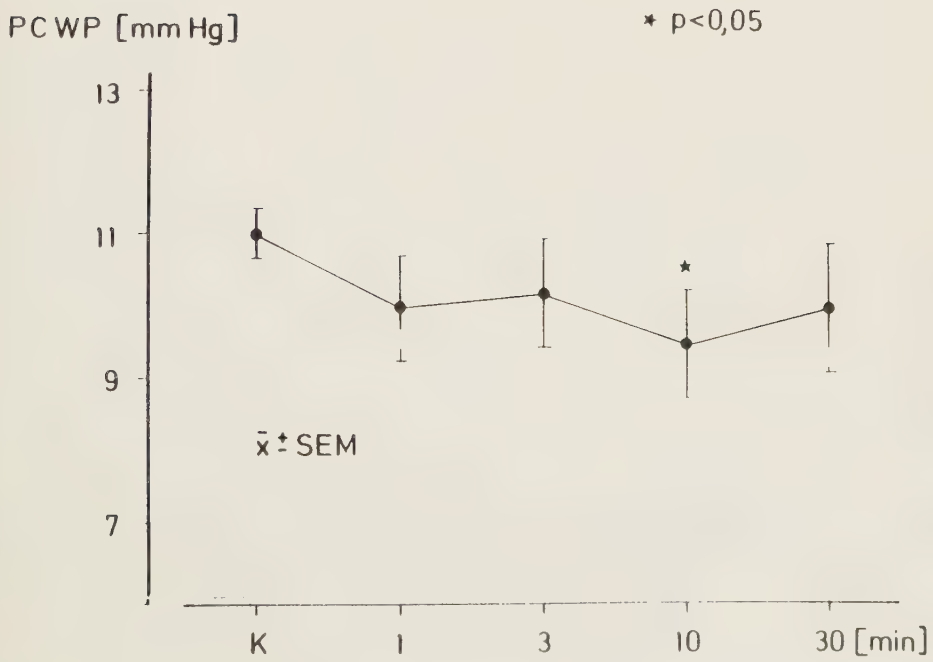

Abb. 7 Verlauf des pulmonal-kapillären Verschlußdruckes (PCWP)

5.1.6. Der Herzindex (CI) mit einem Ausgangswert von 3,5 $l/min \cdot m^2$ zeigt während der gesamten Untersuchungsperiode eine Tendenz zum Anstieg, die jedoch zu keinem Zeitpunkt statistisch zu sichern ist.

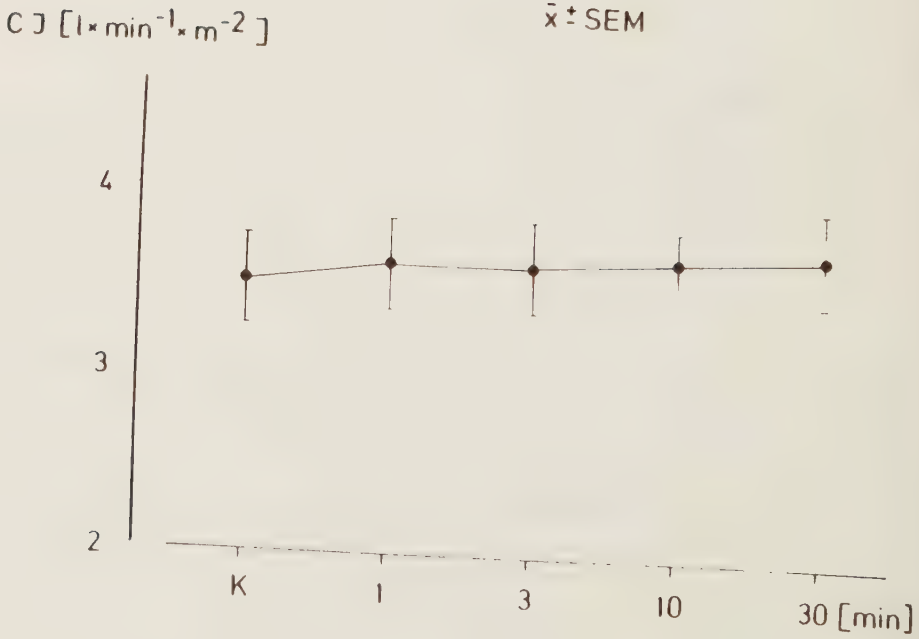

Abb. 8 Verlauf des Herzindex (CI)

5.1.7. Der pulmonal-arterielle Mitteldruck (PAP) bleibt während der Untersuchung weitgehend unverändert. Er liegt unter Kontrollbedingungen bei 18,8 mm Hg. Sein tiefster Wert liegt bei 17,6 mm Hg in der 10. Minute. Die Veränderung ist nicht statistisch signifikant.

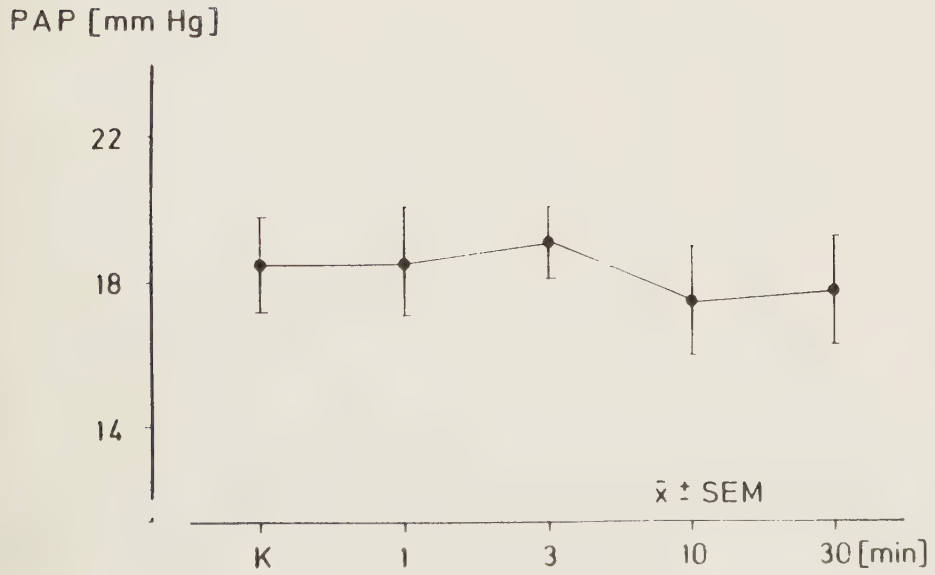

Abb. 9 Verlauf des pulmonal-arteriellen Mitteldruckes (PAP)

5.1.8. Der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR) verläuft weitgehend parallel zum pulmonal-arteriellen Mitteldruck. Er liegt in Ruhe bei 160 dyn·sec·cm^{-5}. 10 Minuten nach Injektion zeigt er eine Verminderung von 9 %. Die Veränderung ist nicht signifikant.

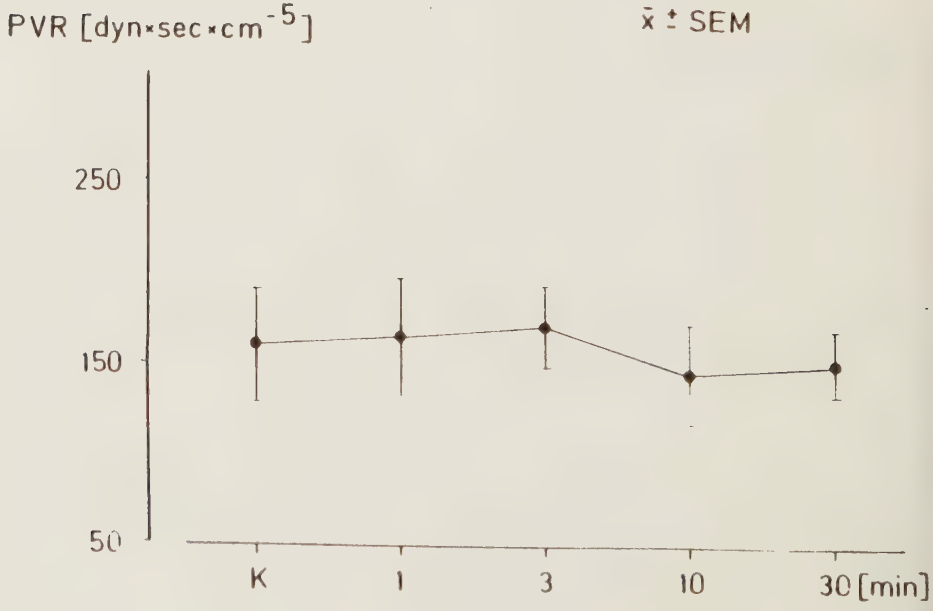

Abb. 10 Verlauf des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR)

5.1.9. Der Schlagvolumenindex (SVI) zeigt, wie auch der Herzindex (CI), eine Tendenz zum Anstieg, die jedoch statistisch nicht zu sichern ist. Von einem Ausgangswert von 55,6 ml/m² steigt er bereits nach einer Minute auf 39,3 ml/m² an.

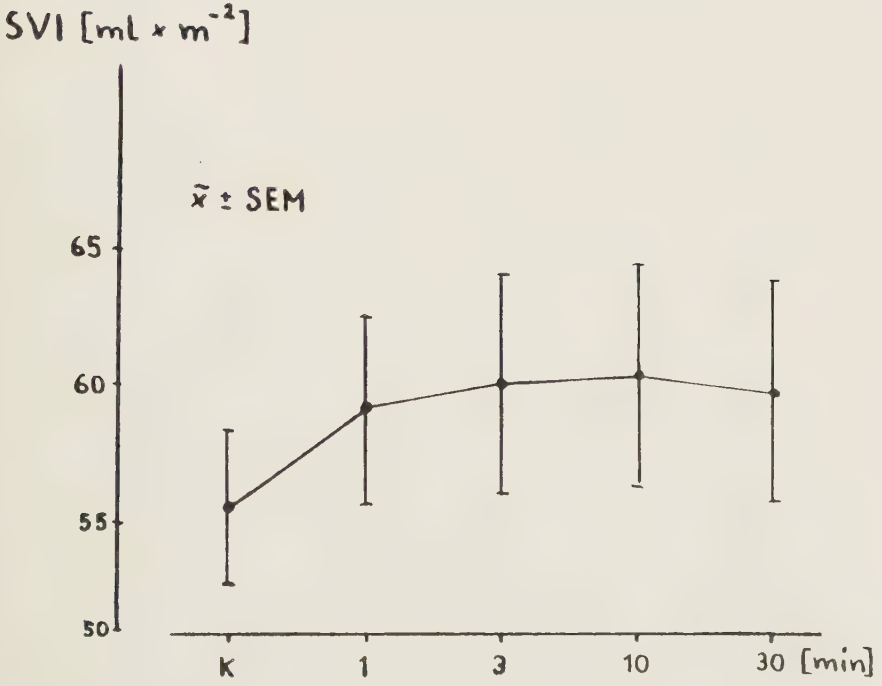

Abb. 11 Verlauf des Schlagvolumenindexes (SVI)

5.1.10. Der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PO_2) fällt bereits in der 1. Minute nach Injektion von LOrmetazepam deutlich von 76,5 mm Hg um 18 % des Ausgangswertes auf 62,6 mm Hg ($p < 0,01$) ab. Diese signifikante Verminderung hält bis zur 10. Minute nach Injektion an. Sie beträgt in der 3. Minute 63,1 mm Hg ($p < 0,01$) und in der 10. Minute 69,3 mm Hg ($p < 0,05$). Am Ende der Untersuchung ist nahezu das Ausgangsniveau wieder erreicht.

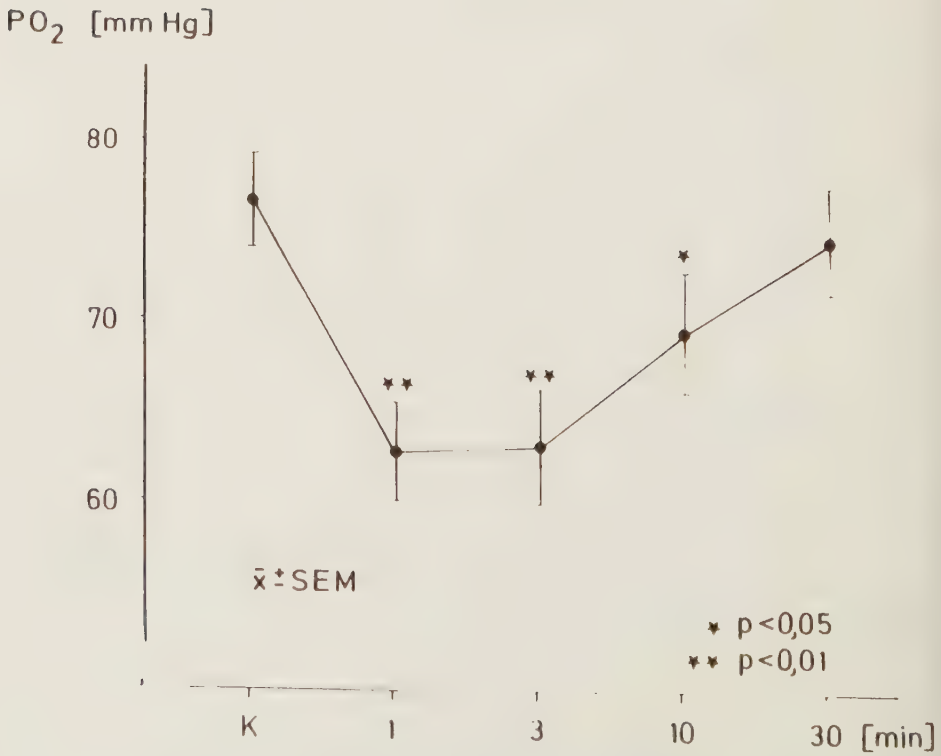

Abb. 12 Verlauf des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (PO_2)

5.1.11. Die arteriell-gemischt-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AVDO_2$) sinkt von 5,23 ml/100 ml zu Beginn der Untersuchung auf 4,61 ml/100 ml in der 10. Minute nach Injektion signifikant ($p < 0,05$) um 12 % ab.

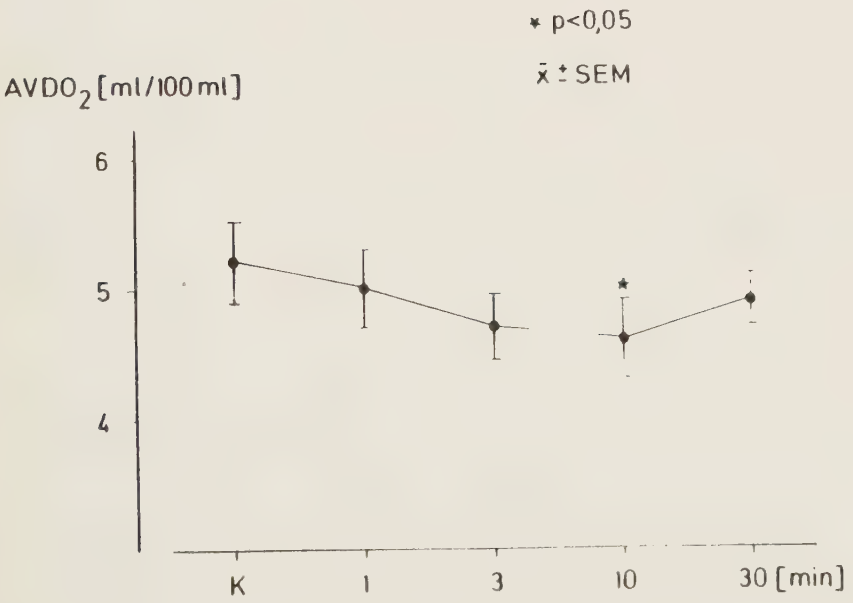

Abb. 13 Verlauf der arteriell-gemischt venösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AVDO_2$)

5.1.12. Der arterielle Kohlendioxydpartialdruck (PCO_2) steigt von einem Ausgangswert von 34,9 mm Hg bereits in der 1. Minute nach Injektion auf 39,7 mm Hg ($p < 0,05$) mäßig an. Nach drei Minuten liegt er bei 42,4 mm Hg ($p < 0,01$) und erreicht in der 10. Minute mit 43,3 mm Hg ($p < 0,01$) seinen Maximalwert, der 24 % über dem Kontrollwert liegt. 30 Minuten nach Injektion ist der PCO_2 mit 40,9 mm Hg noch immer signifikant ($p < 0,05$) gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

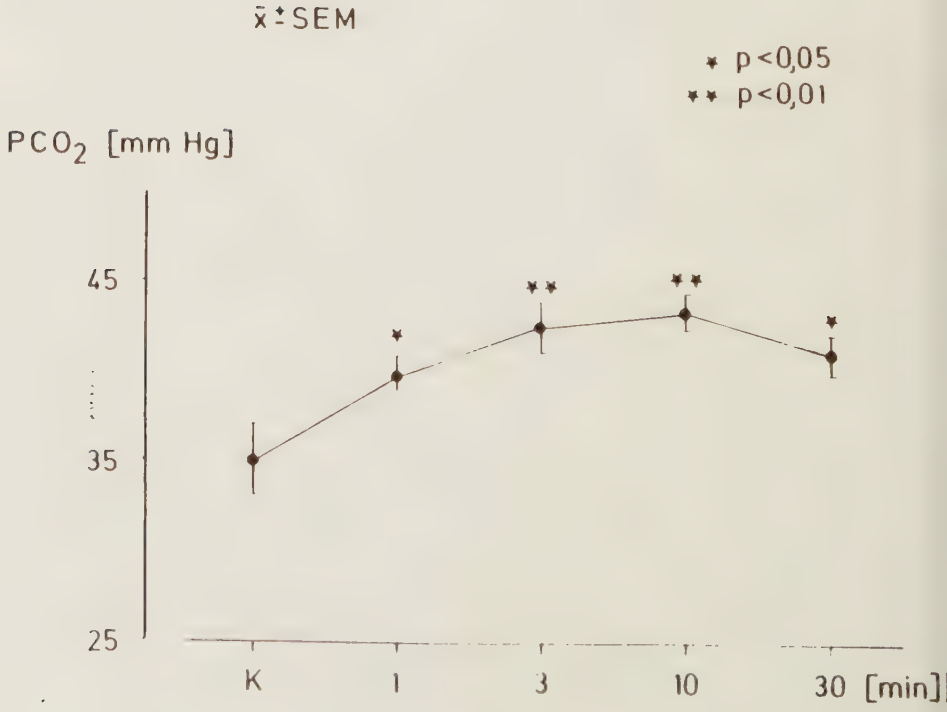

Abb. 14 Verlauf des arteriellen Kohlendioxydpartialdruckes (PCO_2)

Tab. 2: Herzfrequenz (HR), mittlerer arterieller Druck (MAP), pulmonal-arterieller Druck (PAP), Druck im rechten Vorhof (RAP), pulmo-kapillärer Verschlußdruck (PCWP), Herzindex (CI) und Schlagvolumenindex (SVI) vor Injektion von Lormetazepam (Kontrolle) sowie 1, 3, 10 und 30 Minuten nach der Injektion von Lormetazepam. Ebenso wie in Tab. 3 und in den Abbildungen sind jeweils die Mittelwerte mit dem mittleren Standardfehler ($\bar{x} \pm SEM$) angegeben (x $p < 0,05$; xx $p < 0,01$)

	HR m^{-1}	MAP mm Hg	PAP mm Hg	RAP mm Hg	PCWP mm Hg	CI $l/min \cdot m^2$	SVI ml/m^2
Kontrolle	63,0 ± 2,5	101,6 ± 4,1	18,8 ± 1,3	8,1 ± 0,5	10,9 ± 0,4	3,5 ± 0,3	55,6 ± 2,8
1'	61,2 ± 2,5	95,1 ± 3,3^{x}	18,7 ± 1,5	8,8 ± 0,5	10,1 ± 0,7	3,6 ± 0,2	59,3 ± 3,5
3'	60,2 ± 2,8	91,7 ± 3,2^{xx}	19,1 ± 1,1	7,0 ± 0,4	10,2 ± 0,8	3,6 ± 0,2	60,2 ± 4,0
10'	61,2 ± 3,5	86,9 ± 3,8^{xx}	17,6 ± 1,4	6,4 ± 0,5^{x}	9,3 ± 0,8^{x}	3,6 ± 0,2	60,6 ± 4,1
30'	63,6 ± 3,4	99,2 ± 4,9	17,8 ± 1,0	6,8 ± 0,5	10,1 ± 0,9	3,7 ± 0,3	59,4 ± 4,2

Tab. 3: Totaler peripherer Widerstand (SVR), pulmonaler Gefäßwiderstand (PVR), arterieller Sauerstoffpartialdruck (PO_2), arterieller Kohlendioxydpartialdruck (PCO_2) und arteriell-gemischt venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($AVDO_2$) vor Injektion von Lormetazepam (Kontrolle) sowie 1, 3, 10 und 30 Minuten danach. Angabe der Werte wie in Tab. 2. (^{x} $p < 0,05$; ^{xx} $p < 0,01$)

	SVR $dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$	PVR $dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$	PO_2 mm Hg	PCO_2 mm Hg	$AVDO_2$ ml/100 ml
Kontrolle	1900 ± 130	160 ± 31	76,5 ± 2,7	34,9 ± 2,0	5,23 ± 0,31
1'	1700 ± 105^x	163 ± 32	62,6 ± 2,8^{xx}	39,7 ± 1,1^x	4,99 ± 0,27
3'	1670 ± 110^{xx}	174 ± 23	63,1 ± 3,2^{xx}	42,4 ± 1,4^{xx}	4,66 ± 0,27
10'	1550 ± 115^{xx}	145 ± 28	69,3 ± 3,3^x	43,3 ± 1,0^{xx}	4,61 ± 0,34
30'	1750 ± 125	146 ± 24	74,4 ± 2,8	40,9 ± 1,1^x	4,93 ± 0,23

6. DISKUSSION

In einer Reihe von vorliegenden Untersuchungen konnte die unterschiedlich starke Beeinflussung der Hämodynamik und der Atemfunktion nach intravenöser Applikation von Benzodiazepinen nachgewiesen werden (1,4,7,8,9,15,18,28,39,47,48,52,57, 61,64). In Abhängigkeit von der Vorerkrankung, wurden unterschiedliche Ergebnisse gefunden (8, 15,39,47,61).

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder angeborenem, bzw. erworbenem Herzfehler wurde fast einheitlich eine signifikante Senkung des arteriellen Mitteldruckes nach intravenöser Applikation von verschiedenen Benzodiazepinderivaten (1,8, 11,39,48,52,64) angegeben. Dies konnte insbesondere bei Flunitrazepam auf die Abnahme des peripheren Gesamtwiderstandes zurückgeführt werden (9,49,52). Dem entsprach eine signifikante Abnahme des Perfusionsdruckes (in der A. radialis) während der extrakorporalen Zirkulation (13,52).

Die Herzfrequenz verhielt sich in der Mehrzahl der Untersuchungen relativ stabil (1,8,11,39,48,52,64) - gering ausgeprägte tachykarde (9,47,48) und bradykarde (1,57) Reaktionen wurden etwa gleich häufig beschrieben.

Eine atemdepressorische Wirkung war bei allen untersuchten Benzodiazepinderivaten nach intravenöser Applikation deutlich (4,8,15,18,47,48,52,61,64), für Flunitrazepam ausgeprägt (4,8,15,52,61,64).

Die Kreislaufeffekte von Lormetazepam stimmen weitgehend mit den von anderen Benzodiazepinderivaten berichteten hämodynamischen Effekten überein (65). Während bei einem Vergleich der Wirkungen von Lormetazepam und Flunitrazepam (33) Lormetazepam im Gegensatz zu Flunitrazepam nicht zu einem Abfall des arteriellen Druckes führte, wurde bei den von uns untersuchten Patienten der arterielle Mitteldruck durch Lormetazepaminjektion signifikant reduziert. Möglicherweise ist dies damit zu erklären, daß der Ausgangswert des arteriellen Mitteldruckes bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten deutlich höher lag. Dies hängt wohl damit zusammen, daß, abgesehen von altersabhängigen kreislaufregulatorischen Unterschieden, unsere Patienten, trotz Prämedikation, zu Beginn der Untersuchung einen erhöhten Sympathikotonus aufwiesen. Das Maximum der Kreislaufwirkung von Lormetazepam lag etwa in der 10. Minute nach Injektion. Bei keinem der untersuchten Patienten konnten hypotone Blutdruckwerte registriert werden. Vielmehr wurde der Blutdruck von hypertone auf normotone Werte gesenkt und damit der linke Ventrikel durch Senkung der Nachlast entlastet. Diese Normalisierung ist zum Teil wohl auf die sedativen Eigenschaften von Lormetazepam zurückzuführen. Andererseits ist die Senkung des arteriellen Druckes auch durch das Absinken des totalen peripheren Widerstandes erklärbar.

Der Herzindex blieb weitgehend unbeeinflußt, eine Verminderung der Auswurfleistung des Herzens trat

nach Lormetazepam nicht ein. Es zeigte sich eher eine Tendenz zur Zunahme dieses Parameters.

Die leichte Senkung des Druckes im rechten Vorhof und des pulmokapillären Verschlußdruckes kann wohl, ebenso wie bei Flunitrazepam (52) und in Übereinstimmung mit dem Abfall des totalen peripheren Widerstandes als Wirkung einer peripheren Vasodilatation interpretiert werden, welche auch eine venöse Komponente aufweist. Eine relative Hypovolämie trat bei den untersuchten Patienten jedoch nicht auf, entsprechend blieb die Herzfrequenz unverändert. Der Ausgangswert des pulmokapillären Verschlußdrucks lag bei der vorliegenden Studie im Normbereich. Von einer Entlastung des linken Ventrikels durch Vorlastreduktion kann daher in diesem Fall nicht gesprochen werden. Ein solcher Effekt, wie er etwa für Flunitrazepam bei erhöhter Vorlast beschrieben wurde (52), kann auf Grund des offenbar neutralen Inotropieverhaltens von Lormetazepam und der dadurch hervorgerufenen Vasodilatation jedoch auch für diese Substanz erwartet werden. Zusammenfassend kann, ähnlich wie für andere Benzodiazepinderivate von einer "nitroglycerinartigen" Wirkung von Lormetazepam auf die zentrale Hämodynamik gesprochen werden.

Die mäßige Abnahme der arteriell-gemischt-venösen Sauerstoffgehaltsdifferenz muß im Zusammenhang mit dem unveränderten Herzzeitvolumen wohl als Abnahme des Gesamtkörpersauerstoffverbrauchs interpretiert werden. Ob dies mit einer Reduktion des

Sympathikotonus in Zusammenhang zu bringen ist, kann auf Grund der vorliegenden Befunde nicht entschieden werden, da zwar einerseits, insbesondere bei Versuchstieren, der Sauerstoffverbrauch durch Katecholaminzufuhr erheblich gesteigert werden kann (29), andererseits aber im isolierten Skelettmuskel durch sympathikomimetische Substanzen der Sauerstoffverbrauch abgesenkt werden konnte (41).

Bei einer Vergleichsstudie über die Einflüsse von Flunitrazepam und Lormetazepam auf das Verhalten der arteriellen Blutgase zeigte sich eine gegenüber Flunitrazepam wesentlich schwächere Beeinflussung von paO_2 und $paCO_2$ durch Lormetazepam (61). Auch Diazepam beeinflußte zusammen mit Etomidate die arteriellen Blutgase stärker als Lormetazepam (18). Im Gegensatz zu diesen Befunden zeigte sich bei der vorliegenden Untersuchung ein sehr deutlicher Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes mit nachfolgendem Anstieg des Kohlendioxydpartialdruckes. Diese Befunde müssen wohl als Ausdruck einer alveolären Hypoventilation gedeutet werden. Während der paO_2 bereits in der 1. Minute deutlich abfiel, stieg der $paCO_2$ langsamer an und erreichte sein Maximum erst 10 Minuten nach Injektion. Dieses zeitverschobene Verhalten des $paCO_2$ findet seine Erklärung in einer verzögerten Akkumulation saurer Valenzen bei Hypoventilation.

Daß im Gegensatz zu früheren Studien bei der vorliegenden Untersuchung ein doch deutlicher Effekt

auf die Blutgase gezeigt werden konnte, hängt möglicherweise damit zusammen, daß bei der vorliegenden Untersuchung alle Patienten mit Morphin und Luminal prämediziert waren. Eine additive Wirkung von Morphin/Luminal und Lormetazepam auf das Atemzentrum kann demnach nicht ausgeschlossen werden. Jedenfalls ist festzuhalten, daß Lormetazepam ebenso wie andere Benzodiazepinderivate in der Lage ist, unter bestimmten Umständen zu einem deutlichen Absinken des arteriellen pO_2 und einem Anstieg des arteriellen pCO_2 zu führen.

Unter Berücksichtigung der kürzeren Wirkungszeit - die kardiovaskulären Wirkungsmaxima lagen überwiegend schon in der 10. Minute; die hypnotische Wirkung ist kürzer als bei Flunitrazepam (33) - erscheint Lormetazepam bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit für kurzdauernde diagnostische oder therapeutische Eingriffe, wie etwa zur Koronarangiographie, als durchaus geeignet.

Die vorliegenden Befunde können wie folgt zusammengefaßt werden:

1. Intravenös injiziertes Lormetazepam in einer Dosis von 0,03 mg pro kg Körpergewicht, entsprechend 2 ml pro etwa 70 kg führt bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung zu einem Absinken des arteriellen Mitteldruckes und einer Reduktion der rechts- und linksventrikulären Füllungsdrucke. Herzfrequenz und Herzindex bleiben unbeeinflußt.
2. Intravenös in der angegebenen Dosierung appliziertes Lormetazepam führt insbesondere nach

Prämedikation mit Morphin zu einem Abfall des arteriellen pCO_2, was wohl auf eine verminderte alveoläre Ventilation zurückzuführen ist.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 12 wachen Patienten mit angiographisch und klinisch nachgewiesener koronarer Herzerkrankung wurden präoperativ die Auswirkungen von Lormetazepam auf Kreislauf und Atmung untersucht. Lormetazepam wurde in einer Dosis von 2 mg bei einem mittleren Gewicht der Patienten von 70,4 ± 5,7 kg in den rechten Vorhof injiziert. Das Maximum der hämodynamischen Wirkung lag etwa in der 10. Minute nach Injektion. Zu diesem Zeitpunkt war der mittlere arterielle Druck um 14 % erniedrigt. Gleichzeitig fiel der totale periphere Widerstand um 15 % unter dem Ausgangswert ab. Der Herzindex blieb unverändert. Die hämodynamische Wirkung auf den Kreislauf besteht also in einer peripheren Vasodilatation. Dafür spricht auch, daß der Druck im rechten Vorhof und der pulmokapilläre Verschlußdruck als Maß für den linksventrikulären enddiastolischen Druck mäßig reduziert waren. Die Herzfrequenz blieb unverändert. Der arterielle pO_2 fiel um 18 % unter den Ausgangswert. Der arterielle pCO_2 stieg um 24 % über dem Kontrollwert an. Diese alveoläre Hypoventilation der mit Morphin und Luminal prämedizierten Patienten führte jedoch in keinem Fall zu hypoxischen Werten. Dafür spricht auch, daß die arterio-venöse O_2-Gehaltsdifferenz als Maß für eine ausreichende Versorgung des Gewebes mit Sauerstoff gleich blieb bzw. eher vermindert war.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABEL, R.M., REIS, R.L.:
Intravenous Diazepam for Sedation Following Cardiac Operations:"Clinical and Haemodynamic Assessments"
Anaesth. Analg. 50 (2) : 244 - 248 (1971)

2. ACKERN VAN, K., DEUSTER, J.E., MAST, G.J.:
Akute Minderung der Kontraktilität des Warmblütermyokards durch Ketamin
In: Prakt. Anästhesie 6 (Sonderdruck)
(Hrsg.: Just, O.H.)
Georg-Thieme Verlag, Stuttgart (1972)

3. BAUNA, N.R., JABBUR, S.J., SAADE, N.E.:
Antagonism of the Spinal Action of Diazepam by Semicarbazide
Br. J. Pharmacol. 51: 101 - 103 (1974)

4. BENKE, A, BALOGH, B., REICH-HILSCHER, B.:
Der Einfluß von Flunitrazepam (Rohypnol) auf die Atmung
Wien. Klin. Wschr. 37 : 656 (1975)

5. BERGMANN, H.:
Anwendung und Dosierung von Flunitrazepam im Rahmen der Allgemeinanästhesie
In: Klin. Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 17: Rohypnol (Hrsg.: Ahnefeld, F.W., Bergmann, H. u.a.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1978)

6. BRÜCKNER, J.B., GETHMANN, J.W., u.a:
Untersuchungen der Wirkung von Etomidate auf den Kreislauf des Menschen
Anaesthesist, 23 : 322 (1974)

7. BRÜCKNER, J.B.:
Kreislaufbeeinflussung, Koronardurchblutung und Sicherheitsbreite von Rohypnol (Flunitrazepam)
In: Klin. Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 17: Rohyponol (Flunitrazepam),(Hrsg.: Ahnefeld, F.W. u.a.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1978)

8. CLARKE, R.S.J., LYONS, S.M.:
Diazepam and Flunitrazepam as Induction Agents for Cardiac Surgical Operations
Acta anaesth. scand., 21 : 282 - 292 (1977)

9. COLEMAN, A.J., DOWNING, J.W., MOYERS, D.C., O'BRIEN, A.:
Acute cardiovascular effects of Ro S - 4200: A new anaesthetic induction agent
S. Afr. Med. J. 47 : 382 (1973)

10. COSTA, E., GUIDOTTI, A., MAO, C.C., SURIA, A.:
New Concepts on the Mechanism of Action of Benzodiazepines
Life Sci., 17 : 167 - 186 (1975)

11. COTE, P., GUERET, P., BOURASSA, M.G.:
Systemic and coronary haemodynamic effects of diazepam in patients with normal and diseased coronary arteries
Circulation 50 : 1210 - 1216 (1974)

12. CURTIS, D.R., LODGE, D., JOHNSTON, G.A.R., BRAND, S.J.:
Central Actions of Benzodiazepines
Brain Research, 118 : 344 - 347 (1976)

13. DE CASTRO, J.:
L'utilisation en anesthesiologie du Ro S - 4200 - premières observations cliniques
Ars. med., 8 : 1233 (1972)

14. DIETZE, W., RASCHACK, M., PETER, K.:
Der Wirkungsmechanismus von Ketamin - Experimentelle Untersuchungen zum Cocain-Mechanismus
In: Deut. Gesellschaft für Anaesthesiologie und Wiederbelebung: Jahrestagung 1972, Hamburg
(Hrsg.: P. Lawin, U. Morr-Strathmann)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
(1974)

15. DOENICKE, A.:
Der Einfluß von Flunitrazepam und Lormetazepam auf die Blutgase
In: Klin. Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 17: Rohypnol (Hrsg.: Ahnefeld, F.W. u.a.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
(1978)

16. DOENICKE, A., GABANYI, D., u.a.:
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden i.v.-Hypnotica: Etomidate, Propanidid, Methohexital
Anaesthesist, 23 : 108 (1974)

17. DOENICKE, A., LORENZ, W., u.a.:
Histamine Release after intravenous Application of Short-Acting Hypnotics: A Comparison of Etomidate, Althesin (CT 1341) and Propanidid
Brit. J. Anaesth., 45 : 1097 (1973)

18. DOENICKE, A.:
Blutgasveränderungen nach Diazepam oder Lormetazepam in Kombination mit Etomidate
In: Klin Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 133: Lormetazepam (Hrsg.: Doenicke, A., u.a.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1980)

19. DOENICKE, A.:
Lormetazepam zur Prämedikation bei Etomidatenarkosen verglichen mit Diazepam
In: Klin. Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 133: Lormetazepam (Hrsg.: Doenicke, A., u.a.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1980)

20. DOENICKE, A., Kugler, J.,
Der hypnotische Effekt des neuen Benzodiazepinderivates Lormetazepam nach i.v.-Injektion
Anaesthesist, 28 : 578 - 583 (1979)

21. FINSTERER, U.:
Herzkrankheit und Narkoseführung
In: Anfängerunterricht für Anaesthesisten
LM-Univ. München: Klinikum Großhadern

22. FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Bi-Wissenschaftsverlag, 378 (1975)

23. FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Bi-Wissenschaftsverlag, 443 (1975)

24. FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Bi-Wissenschaftsverlag, 396 (1975)

25. GAUER, O.H.:
Kreislauf des Blutes
In: Trautwein, W., Gauer, O.H., Koepchen, H.P.:
Herz und Kreislauf (Band 3) Physiologie des Menschen (Hrsg.: Gauer, Kramer, Jung)
Urban & Schwarzenberg Verlag, München, Berlin, Wien (1972)

26. GOODMAN and Gilman's:
The Pharmacological Basis of Therapeutics
Macmillan Publ. Co. (6th ed.) 350 (1980)

27. HEMPELMANN,G., HEMPELMANN, W., u.a.:
Die Beeinflussung der Blutgase und Hämodynamik durch Etomidate bei myokardial vorgeschädigten Patienten
Anaesthesist, 23 : 423 (1974)

28. D'HOLLANDER, A.:
Hemodynamic Effects of Flunitrazepam in the Coronary Patient under Moderated Analgesic Anaesthesia
Acta Anaesthesiol. Belg., 30 (Suppl.): 79 - 80 (1979)

29. HSIEH, A.C., CARLSON, L.D., GRAY, G.:
Role of the Sympathetic Nervous System in the Control of Chemical Regulation of Heart Production
Am. J. Physiol., 190 : 243 (1953)

30. HUTSCHENREUTER, K., BEERCHLER, H.:
Klinische Erfahrungen mit der Valium Kombinationsnarkose; neue klinische Aspekte der Neuroleptanalgesie
Bericht über das IV. Internationale Bremer NLA-Symposium vom 13. - 15.6.1969 : 179

31. KAPP, W.:
Pharmakologische und toxikologische Aspekte zu Benzodiazepinen
Anästhesie, Intensivtherapie, Notfallmedizin
Sonderdrucke 3 : 125 - 174 (1981)

32. KETTLER, D., SONNTAG, H., u.a.:
Hämodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des menschlichen Herzens unter Narkoseeinleitung mit Etomidate
Anaesthesist, 23 : 116 (1974)

33. KUGLER, J.:
Ein Vergleich der hypnotischen Effekte von Flunitrazepam und Lormetazepam
In: Klinische Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 133: Lormetazepam (Noctamid)
(Hrsg.: Doenicke, A., Ott, H. u.a.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
(1980)

34. KURKA, P.:
Klinische Erfahrung mit Flunitrazepam - Kombinationsnarkosen
In: Klin. Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 17: Rohypnol (Hrsg.: Ahnefeld, F.W., Bergmann, H. u.a.)
Springer Verlag,Berlin, Heidelberg, New York
(1978)

35. LAMALLE, D.:
Cardiovascular Effects of Various Anesthetics in Man. Four Short-Acting Intravenous Anesthetics: Althesin, Etomidate, Methohexital and Propanidid
Acta anaesth. belg., 27 : 208 (1976)

36. LANGREHR, D.:
Diskussionsbeitrag
In: Ketamine (Hrsg.: Kreuscher, D.T.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1969)

37. LANGREHR, D.:
Dissoziative Anästhesie durch Ketamine
Act. Chir., 4 : 71 - 78 (1969)

38. MAYRHOFER, O.:
Quo vadis i.v. « Narkose »
Anaesthesist, 28 : 1 (1979)

39. MC CAMMON, R.L., HILGENBERG, J.C.,STOELTING, R.K.:
Haemodynamic Effects of Diazepam and Diazepam-Nitrous Oxide in Patients with Coronary Artery Disease
Anaesth. Analg., 59 ; 438 - 441 (1980)

40. MONTEL, H., STARKE, K., SCHUMANN, H.J.:
Tierexperimentelle Untersuchungen zum Mechanismus der pulsfrequenz- und blutdrucksteigernden Wirkung des Ketamins
In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 69: 77 - 83: Ketamin (Hrsg.: M. Gemperle, H. Kreuscher, D. Langrehr)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1973)

41. NELLIS, L.H., FLAIM, S.F., MC CAULEY, K.M., ZELIS, R.:
α -Stimulation Protects Exercise Increment in Skeletal Muscle Oxygen Consumption
Am. J. Physiol., 238 : H 331 (1980)

42. Ott, H.:
Amnestische Begleitwirkungen nach i.v.-Gabe von Lormetazepam und Flunitrazepam
In: Klin. Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 133: Lormetazepam (Hrsg.: Doenicke, A. u.a.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1980)

43. PATSCHKE, D.:
Koronardurchblutung und myokardialer Sauerstoffverbrauch während der Narkoseeinleitung
In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung, 96
(Hrsg.: Frey, R., Kern, F., Mayrhofer, O.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
(1976)

44. POLC, P., MÖHLER, H., HAEFELY, W.:
The Effect of Diazepam on Spinal Cord Activities: Possible Sites and Mechanism of Action
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 284 :
319 - 337 (1974)

45. POLC, P., HAEFELY, W.:
The Effect of Two Benzodiazepines, Phenobarbitone, and Baclofen on Synaptic Transmission in the Cat Cuneate Nucleus
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 294 :
121 - 131 (1976)

46. RAABE, W., GUMMIT, R.J.:
Anticonvulsant Action of Diazepam: Increase of Central Postsynaptic Inhibition
Epilepia, 18 : 117 - 121 (1977)

47. Rao, S., SHERBANINK, R.W., PRASAD, K. et al.:
Cardiopulmonary Effects of Diazepam
Clin. Pharm. and Therapeutics, 14 (2) : 182 : 189
(1973)

48. REVES, J.G., SAMUELSON, P.N., LEWIS, S.:
Midazolam maleate induction in patients with ischaemic heart disease: Haemodynamic observations
Can. Anaesth. Soc. J., 26 (5) : 402 - 409 (1979)

49. RIFAT, K., GEMPERLE, M.:
Effects cardiocirculatoires due flunitrazepam utilisé pour l'induction anaesthésique
Anesth. Réanim. Pratique, 8 : 169 (1976)

50. RUITISHAUSER, W., KRAYENBÜHL, H.P., WIRZ, P.:
Herz
In: Klinische Pathophysiologie (Hrsg.: Siegenthaler, W.)
Thieme Verlag, Stuttgart, 3 Aufl. 582, 585, 580 (1976)

Abb. 2

Aus Ruitishauser, W., Krayenbühl, H.P., Wirz, P.:
Herz
In: Klinische Pathophysiologie
(Hrsg.: Siegenthaler, W.)
Thieme Verlag, Stuttgart, 3 Aufl. 585 (1976)

51. SCHMIDT, H.D.:
Die autonome Schrittmacherfrequenz des Hundeherzens
Pflügers Archiv European J. of Physiol., 308 : 137 - 148 (1969)

52. SEITZ, W., HEMPELMANN, G., PIEPENBROCK, S.:
Zur kardiovaskulären Wirkung von Flunitrazepam
Anaesthesist 26 : 249 - 256 (1977)

53. SEVERINGHAUS, J.W.:
Role of lung factors
In: Uptake and Distribution of Anaesthetic Agents, 59 (Hrsg.: Papper, E.M., Kitz, R.J.)
Mc Graw - Hill Book Comp., Inc.
New York, Toronto, London (1962)

54. SEVERINGHAUS, J.W.:
Role of lung factors
In: Uptake and Distribution of Anaesthetic Agents, 18, 60 (Hrsg.: Papper, E.M., Kitz, R.J.)
Mc Graw - Hill Book Comp.,Inc.
New York, Toronto, London (1962)

55. SPIECKERMANN, P.G.:
Coronarkreislauf und myokardialer Energiebedarf
In: Anaesthesiologie und Intensivmedizin, 122: Coronare Herzkrankheit (Hrsg.: Schara, J. u.a.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1979)

56. SPIECKERMANN, P.G.:
Coronarkreislauf und myokardialer Energiebedarf: 1
In: Anaesthesiologie und Intensivmedizin, 122: Coronare Herzkrankheit (Hrsg.: Schara, J. u.a.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1979)
Abb. 1

Aus Spieckermann, P.G.:
Coronarkreislauf und myokardialer Energiebedarf
In: Anästhesiologie und Intensivtherapie, 122: Coronare Herzkrankheit
(Hrsg.: Schara, J. u.a.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
10 (1979)

57. STORNER, J., ENDRESEN, R., ÖSTERND, A.:
Intravenous Anaesthesia with a New Benzodiazepine Ro 5 - 4200
Acta anaesth. scand., 17 : 163 - 169 (1973)

58. STUMPF, Ch., JINDRA, R.:
Wechselwirkung zwischen Stickoxydul und zentral dämpfend wirkenden Pharmaka
Anaesthesist 28 : 1, 3 (1979)

59. SURIA, A., COSTA, E.:
Mechanism of Action of Benzodiazepines
In: Advances in Biochem. Psychopharmacology:
103 - 112 (Hrsg.: Costa, E. u.a.)
Raven Press, New York (1975)

60. SUTTMANN, H.:
Benzodiazepine in der Anästhesie
In: Klin. Anaesthesiologie und Intensivtherapie,
133: Lormetazepam (Hrsg.: Doenicke, A., Ott, H. u.a.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1980)

61. SUTTMANN, H., DOENICKE, A.:
Blutgasveränderungen nach Gabe von Lormetazepam und Flunitrazepam
In: Klin. Anaesthesiologie und Intensivtherapie,
133: Lormetazepam (Hrsg.: Doenicke, A. u.a.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
(1980)

62. SZAPPANYOS, G., BEAUMANOIR, A., GEMPERLE, G., GEMPERLE, M., MORET, P.:
The Effect of Ketamine (CI - 581) on the Cardiovascular and Central Nervous System
In: Ketamine (Hrsg.: Kreutscher, D.T.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
(1969)

63. TAEGER, K.:
Injektionsnarkotika
In: Anfängerunterricht für Anaesthesisten
LM-Univ. München, Klinikum Großhadern, ca. 1979

64. TARNOW, J.:
Wirkung von Flunitrazepam und Diazepam auf den Kreislauf koronarchirurgischer Patienten bei der Narkoseeinleitung und während der extrakorporalen Zirkulation
In: Klin. Anaesthesiologie und Intensivtherapie, 17: Rohypnol (Flunitrazepam)
(Hrsg.: Ahnefeld, F.W., Bergmann, H. u.a.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1979)

65. TARNOW, J., HESS, W., SCHMIDT, D., EBERLEIN, H.J.:
Narkoseeinleitung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit: Flunitrazepam, Diazepam, Ketamin, Fentanyl
Anaesthesist 28 : 9 (1979)

Tab. 1

Tauchert, M.:
Diagnostik und Therapie der KHK
In: Anaesthesiologie und Intensivmedizin, 122: Coronare Herzkrankheit
(Hrsg.: Schara, J. u.a.)
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 29 (1979)

66. THOMAS, B.:
Clinical Experience with Four Intravenous Induction Agents in Cardiac Surgery Patients
Acta Anaesthesiologica Belgica, 2 : 75 - 92 (1977)